



DENERVACIÓN DE ARTERIAS RENALES: ¿LA CURA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL RESISTENTE? *RENAL ARTERY DENERVATION: CURE OF RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION?*

Las enfermedades cardiovasculares representan el 30% del total de defunciones anuales mundiales. Aunque la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y el tabaquismo juntos representan más del 80% de dichas enfermedades, la primera constituye el factor de mayor riesgo y se asocia con 62% de los accidentes cerebrovasculares y 49% de la enfermedad isquémica del corazón.

Se estima que en 2010 murieron 18,1 millones de personas por estas causas, 80% de ellas en países de bajos y medianos ingresos.

En la actualidad, cerca de mil millones de individuos sufre hipertensión arterial en el mundo, valor que corresponde a uno de cada tres adultos, con aumento al doble del riesgo relativo de mortalidad cardiovascular por cada incremento de 20/10 mm Hg de las cifras de presión arterial, hecho que eleva la morbilidad por enfermedad cerebrovascular, cardiopatía, nefropatía hipertensiva y enfermedad vascular periférica y que, por ende, trae consecuencias directas sobre el número de consultas, hospitalizaciones y costos a los sistemas de salud (4-6).

Entre tanto, en 2007, 1,5 millones de personas murieron por enfermedad cardiovascular en América Latina y el Caribe (30% de muertes por todas las causas). Aproximadamente 40% de esas muertes se producen de manera prematura en la etapa más productiva de la vida, por lo que el impacto económico y social es considerablemente más alto, y el grado de discapacidad resultante impone una carga pesadísima para los individuos, las familias y los sistemas de salud.

Según datos recientes de la Organización Panamericana de la Salud (OPS, 2011), 18% de la población adulta en siete países de América Latina, sufre hipertensión arterial, lo cual supone una gran población en riesgo de mortalidad para las siguientes décadas.

La hipertensión arterial ha sido estudiada acuciosamente en el mundo; a principios del siglo XX se aceptaba que ésta es el resultado de un incremento permanente en la resistencia vascular periférica, si bien los procesos patológicos que causaban el aumento de la resistencia eran, en general, oscuros en esa época. Ya en la década de los 30, con el mejor entendimiento del papel de los mecanismos productores de hipertensión arterial, la simpatectomía quirúrgica se consideraba como una terapia que podía ofrecer reducción en las cifras de presión arterial hasta del 71% al momento del alta del hospital, lo cual aumentaba la supervivencia en pacientes con hipertensión arterial maligna y minimizaba los síntomas hasta en un 80%.

Fue así como se describieron diferentes técnicas quirúrgicas de simpatectomía, entre ellas la sección infradiafragmática de nervios espláncnicos con sección del tronco simpático lumbar (T12-L3), la resección transpleural de nervios espláncnicos con sección del tronco simpático torácico (T6-T12), la simpatectomía toracolumbar con sección bilateral supra e infradiafragmática de nervios espláncnicos y la sección del tronco

(1) Servicio de Hemodinamia e Intervencionismo Cardiovascular. Laboratorio de Investigación en Función Vascular. Fundación Cardioinfantil Instituto de Cardiología. Bogotá, DC., Colombia. Revista Colombiana de Cardiología. Bogotá, DC., Colombia.

(2) Servicio de Nefrología Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología. Unidad renal RTS Cardioinfantil. Bogotá, DC., Colombia. Universidad del Rosario y Universidad del Norte.

Correspondencia: Dr. Darío Echeverri. Correo electrónico: decheverri@cardioinfantil.org. Dra. Alejandra Molano. Correo electrónico: Alejandra_molano@baxter.com

Recibido: 22/10/2012. Aceptado: 23/10/2012.

simpático (T9-L3), entre otros procedimientos misceláneos que incluían la simpatectomía torácica bilateral superior con sección de nervios espláncnicos, la denervación del pedículo renal y la remoción de una glándula suprarrenal (1).

Pese a que todas estas iniciativas mostraban resultados alentadores, persistía una alta frecuencia de complicaciones asociadas, como lo describieron Smithwick y colaboradores (2, 3) en 1953, a partir de su casuística con simpatectomía en 1.266 pacientes con hipertensión arterial maligna. Si bien demostraron una reducción significativa de las cifras tensionales, perduraba la morbilidad por presiones arteriales inconsistentes, hipotensión postural, disfunción vesical y trastornos intestinales, entre otros. Incluso hoy se sienten las consecuencias funestas de la hipertensión arterial de difícil manejo y continúa, como desde comienzos del siglo pasado, formulándose la misma pregunta: ¿Es posible curar la hipertensión arterial resistente?

Es en este escenario donde la terapia de denervación de arterias renales cobra vigencia cada vez más patente en la literatura científica y los congresos médicos basándose en los resultados favorables de los estudios experimentales y clínicos publicados desde hace aproximadamente cinco años.

Pero, ¿en qué se fundamenta esta modalidad terapéutica? El control autonómico del riñón es predominantemente simpático; una densa red de neuronas simpáticas postganglionares que inervan los riñones (7, 8). Cuando los nervios simpáticos renales se activan, los receptores β_1 adrenérgicos median la secreción de renina, y los receptores α_1 adrenérgicos la reabsorción de sodio y la vasoconstricción renal, fenómeno que conduce a una importante reducción del flujo sanguíneo renal y a un aumento de las cifras de presión arterial. Por lo tanto, estímulos nerviosos aun débiles pueden percibirse como un efecto directo de activación de los nervios simpáticos sobre las células yuxtglomerulares, independientes de otros mecanismos que regulan la secreción de renina.

En estudios funcionales experimentales se ha demostrado que la activación de los nervios simpáticos renales aumenta la producción de noradrenalina (9), mientras que la denervación renal genera una disminución marcada hasta del 95% de los niveles de dicha catecolamina (10) con el consiguiente efecto de reducción de las cifras de presión arterial.

Recientemente, en más de treinta países, entre ellos Colombia, más de 5.000 pacientes con hipertensión arterial resistente han sido intervenidos en el mundo, utilizando la denervación renal percutánea a través del sistema de catéter Symplicity® (Ardian, Mountain View, CA, USA) que mediante un electrodo y la generación de radiofrecuencia produce la ablación del nervio de la arteria renal en un radio menor a 4 mm, cubriendo más del 90% de las fibras simpáticas en la pared arterial renal por razón de un máximo de 8 Watts de energía, 120 segundos de duración, 50-60°C de temperatura y entre 280-350 ohmios de impedancia.

Los estudios clínicos en los que se utiliza denervación simpática renal en pacientes con hipertensión arterial resistente a los fármacos, han demostrado que este procedimiento es seguro y eficaz.

La primera experiencia publicada en 2009, corresponde a un estudio realizado por primera vez en humanos (first in man, Symplicity HTN-1 Trial) (11), no aleatorizado, en una cohorte de 45 pacientes con hipertensión arterial resistente (presión arterial sistólica no controlada con uso de más de tres medicamentos incluyendo un diurético) y filtración glomerular >45 mL/min. Se hizo seguimiento clínico durante doce meses. Posteriormente, en 2011, se expandió la cohorte a 153 pacientes y el seguimiento a 24 meses.

Esa primera experiencia demostró una importante reducción de la presión arterial de 23/11 mm Hg ($n=64$) y de 32/12 mm Hg ($n=18$), a doce y veinticuatro meses, respectivamente. En cuanto a seguridad no se describió malfuncionamiento del catéter o del generador de radiofrecuencia. No hubo complicaciones mayores, mas sí cuatro menores (una disección arterial renal y tres complicaciones en el sitio de acceso femoral sin secuelas). No hubo alteraciones electrolíticas o hipotensión postural ni cambios en la función renal. El seguimiento a 81 pacientes con tomografía axial computarizada, resonancia magnética o dúplex arterial renal, no demostró anomalías vasculares en los sitios sometidos a radiofrecuencia.

En 2010, Esler y colaboradores (12), reportaron los resultados del Symplicity HTN-2 Trial, para demostrar la efectividad de la denervación de las arterias renales en pacientes con hipertensión arterial resistente al

tratamiento médico, en un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado en 106 pacientes, 24 centros en Europa, Australia y Nueva Zelanda. En éste se señaló que la terapia de denervación renal redujo la presión arterial 32/12 mm Hg a los seis meses post-intervención en comparación con el grupo control ($p < 0,0001$) y que la dosis media de medicamentos se redujo en 20% en el grupo intervenido ($p = 0,04$). En este estudio tampoco se describieron eventos adversos significativos relacionados con la terapia de denervación renal.

Actualmente, se encuentra en curso el Symplicity HTN-3 Trial, multicéntrico, prospectivo, ciego, aleatorizado y controlado en 530 sujetos con hipertensión arterial no controlada, en 60 centros de Estados Unidos, cuyo objetivo será confirmar la seguridad y efectividad de la denervación de arterias renales en pacientes con hipertensión arterial no controlada a pesar del tratamiento médico óptimo, con seguimiento entre 12-15 meses. Se espera tener resultados clínicos en los próximos meses.

Consideraciones para el procedimiento de terapia de denervación renal

-Debe ser realizado por médicos en centros con experiencia en intervención endovascular y en especial en arterias renales.

-Se requiere sedación y analgesia para evitar causarle dolor al paciente.

-En general se necesita un día de hospitalización para observación.

-Las indicaciones anatómicas para el procedimiento son arterias renales de más de 20 mm de longitud y más de 4 mm de diámetro. Anatomías desfavorables son consideradas aquellas con aortas hostiles, áreas de aterosclerosis, calcificación, displasia fibromuscular, aneurismas de arterias renales, arterias que nacen en ángulos agudos, arterias cortas, entre otras.

-Algunas consideraciones clínicas que excluyen pacientes son: antecedente de síndromes coronarios agudos y accidentes cerebrovasculares en los últimos seis meses y presencia de marcapasos o cardiodesfibriladores.

Otras publicaciones de grupos de menor envergadura han mostrado resultados positivos en otras condiciones patológicas, donde la activación del sistema nervioso simpático desempeña un papel en la fisiopatología; tal es el caso de la insuficiencia renal crónica, la hipertrofia ventricular, la tormenta arrítmica, la fibrilación auricular, la insuficiencia cardíaca congestiva, la diabetes mellitus, el síndrome metabólico y el síndrome de apnea obstructiva del sueño, condiciones que hoy son consideradas relativas y experimentales, pero que abren un panorama de investigación amplio y con un gran impacto en la salud.

El desarrollo en el conocimiento científico que ha acompañado a esta nueva técnica ha sido asombroso, así como también lo han sido el desarrollo tecnológico con nuevos dispositivos y el diseño de catéteres que están en primeras fases de investigación preclínica y clínica.

A pesar de todo este conocimiento y tecnología, aun son más las preguntas que las respuestas, y muchas las limitaciones por superar. Es así que se hace necesario conocer resultados de estudios más robustos, con seguimiento a largo plazo, dada la imposibilidad de ver resultados inmediatos en pacientes intervenidos con la terapia y a razón de que el tiempo de respuesta clínica es variable (semanas-meses).

En conclusión, la terapia de denervación renal ha demostrado ser segura, eficaz y costo-efectiva (13) en pacientes con hipertensión arterial resistente. En el momento están en curso estudios clínicos cuyos resultados pretenden ratificar que la denervación renal también podría estar asociada con una reducción significativa de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Darío Echeverri, MD., FACC.⁽¹⁾; Alejandra P. Molano, MD.⁽²⁾

Bibliografía

1. Loglang CJ, Gibb We. Sympathectomy in the treatment of benign and malignant hypertension; a review of 76 patients. *Br J Surg.* 1954; 41 (168): 382-92.
2. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc.* 1953; 152 (16): 1501-4.
3. Smithwick RH. Partial to total adrenalectomy in the treatment of hypertensive cardiovascular disease. *Angiology.* 1953; 4 (4): 391-2.
4. Zanchetti A. Consenso Latinoamericano sobre Hipertensión Arterial. *J Hypertens.* 2001; 6 (2): 1-28.
5. Sánchez RA, de parte del Grupo Latinoamericano de Expertos. Guías Latinoamericanas de Hipertensión Arterial. *Rev Chil Cardiol.* 2010; 29: 117-44.
6. Roger VL. Heart Disease and Stroke Statistics—2012 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2012; 125: e12-e230.
7. Barajas L, Liu L, Powers K. Anatomy of the renal innervation: intra-renal aspects and ganglia of origin. *Can J Physiol Pharmacol.* 1992; 70: 735-749.
8. Luff SE, Hengstberger SG, McLahlan EM, Anderson WP. Distribution of sympathetic neuroeffect or junctions in the juxta glomerular region of the rabbit kidney. *J Auton Nerv Syst.* 1992; 40: 239-253.
9. Barajas L, Powers K, Wang P. Innervation of the renal cortical tubules: a quantitative study. *Am J Physiol.* 1984; 247: F50-F60.
10. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev.* 1997; 77: 75-197.
11. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 2009; 373: 1275-8.
12. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010; 376: 1903-09.
13. Geisler BP, Egan BM, Cohen JT, et al. Cost-effectiveness and clinical effectiveness of catheter-based renal denervation for resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60 (14): 1271-7.